

DE4425255

Publication Title:

Formulierung zur inhalativen Applikation

Abstract:

Abstract of DE4425255

A medical composition for use in powder inhalers consists of a base body to which adheres a medicament or medicament mixture. The composition is easily redispersed, so that it is rapidly decomposed into particles capable of entering the lungs. This composition is used for preparing medicaments. Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

Courtesy of <http://v3.espacenet.com>



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 44 25 255 A 1**

⑳ Aktenzeichen: P 44 25 255.2
㉑ Anmeldetag: 16. 7. 94
㉒ Offenlegungstag: 18. 1. 96

㉓ Int. Cl.⁶:
A 61 K 45/08
A 61 K 31/35
A 61 K 31/70
A 61 K 38/08
A 61 K 9/14
A 61 K 9/72

DE 44 25 255 A 1

㉔ Anmelder:
Asta Medica AG, 01277 Dresden, DE

㉕ Erfinder:
Sarlikiotis, Werner, Dr., 60488 Frankfurt, DE; Boer,
Anne H. de, Drachten, NL

㉖ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht zu ziehende Druckschriften:

DE	22 29 981 B2
DE	17 92 207 B2
DE	31 17 327 A1
DE	27 02 504 A1
DE	25 35 258 A1
DE-OS	22 39 091
EP	5 47 523 A1
WO	92 11 016 A1
WO	91 11 179 A1

㉗ Formulierung zur inhalativen Applikation

㉘ Eine Arzneimittelformulierung zum Einsatz in Pulverinhalatoren wird beschrieben. Sie besteht aus einem Grundkörper und darauf haftendem Arzneimittel oder Arzneimittelgemisch. Die Formulierung ist leicht redispersierbar, so daß sie schnell in lungengängige Partikel zerfällt. Die Formulierung wird zur Herstellung von Arzneimitteln zur Bekämpfung von Atemwegserkrankungen eingesetzt.

DE 44 25 255 A 1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Arzneimittelformulierung zur inhalativen Applikation, wobei der mikronisierte Wirkstoff oder das mikronisierte Wirkstoffgemisch auf einen Träger aufgetragen werden, ohne daß Bindemittel verwendet werden.

Wirkstoffe, die inhalativ appliziert werden, müssen, um topische oder auch systemische Wirkung zu zeigen, tief in die Lunge penetrieren. Um dies zu erreichen, müssen die Teilchen des Wirkstoffes einen Durchmesser, der etwa $5\text{ }\mu\text{m}$ — $10\text{ }\mu\text{m}$ nicht überschreitet, aufweisen. Außerdem wird der Wirkstoff oder das Wirkstoffgemisch mit Hilfe einer speziell angefertigten Einrichtung, einem Inhalator, dem Patienten appliziert. Dabei muß der Wirkstoff erstens entweder vordosiert, zum Beispiel in Kapseln oder Blister, oder in größerer Menge im Inhalator bevorratet werden, um dann durch den Einatmungsprozeß des Patienten aus einer Meßeinrichtung entnommen und mit Dispergiereinrichtung, zum Beispiel einer Wirbelkammer, in die feinen Primärpartikel redispersiert, mit dem Atemzug mitgerissen und so der Lunge zugänglich gemacht zu werden.

Die hierzu verwendeten, feinstkörnigen Wirkstoffe zeigen aufgrund der Partikelgröße eine hohe spezifische Oberfläche der Partikel und eine daraus resultierende Kräfteverteilung sehr ausgeprägte adhäsive und kohäsive Eigenschaften, was wiederum zur Folge hat, daß die verfahrenstechnische Verarbeitung solcher Pulver auf Schwierigkeiten stößt. Solche verfahrenstechnischen Schritte sind die Mischung der Wirkstoffe bei Wirkstoffgemischen, die Lagerung und der Transport der Pulver, die Befüllung von Kapseln, Blistern oder Inhalatoren sowie die Dosierung der therapeutischen Mengen.

Die in der Pharmazie üblichen Agglomerationsverfahren, z. B. Granulation, können nicht eingesetzt werden, weil dadurch die Partikel so stark miteinander verbunden werden, daß keine lungengängigen Wirkstoffteilchen mehr vorhanden sind oder generiert werden können. Außerdem können derzeit die meisten der pharmazeutisch gängigen Hilfsstoffe keine Anwendung bei inhalativen Arzneiformen finden, da das toxikologische Verhalten dieser Stoffe bei pulmonaler Gabe noch weitgehend unbekannt ist.

Um die erwähnten Probleme zu lösen, wurde beispielsweise in EP 0 398 631 vorgeschlagen, den Wirkstoff bis zu einem mittleren Partikeldurchmesser von $5\text{ }\mu\text{m}$ bis $10\text{ }\mu\text{m}$ zu vermahlen und dann entweder mit einem festen, pharmazeutisch üblichen Träger zu vermischen, wobei dieser einen mittleren Partikeldurchmesser von $30\text{ }\mu\text{m}$ bis $80\text{ }\mu\text{m}$ aufweist, oder aber runde Agglomerate der Wirkstoffpartikel herzustellen (sog. Weichpellets), wobei diese während der Inhalation wieder in die Primärpartikel zerfallen. Ein Verfahren zur Herstellung solcher Weichpellets ist ebenso beschrieben (GB 1,569,612 und GB 1,520,247). Dabei muß der Feuchtigkeitsgehalt des Wirkstoffes vor der Herstellung der Weichpellets eingestellt werden. Die Weichpellets können, wie beispielsweise in DE 25 35 258 und GB 1,520,247 beschrieben in Kapseln abgefüllt werden. In vitro Versuche zeigten, daß bei der Entleerung dieser Kapseln mit Hilfe eines Inhalators mindestens 50% des abgefüllten Materials entleert wurden.

Diese nach den oben aufgeführten Vorschriften hergestellten Weichpellets weisen aber eine Dispergierrate (= Anteil der lungengängigen Wirkstoffteilchen nach der Entleerung, bezogen auf die in der Kapsel abgefüllten Menge) auf, die noch nicht befriedigen kann.

Bei einem Volumenstrom von 60 l/min wurden für kommerziell erhältliche Systeme im Kaskadenimpektor (four-Stage-Liquid Impinger) Dispergierraten von 13,8—29,5% der Nominal-Dosis gefunden.

Bei einem anderen Verfahren (DE 22 29 981) wird der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch verwendbaren, wasserlöslichen Träger vermischt, wobei dieser Träger eine Teilchengröße von $80\text{ }\mu\text{m}$ bis $150\text{ }\mu\text{m}$ aufweist. Nachteilig sind hier die schlechten Fließeigenschaften der Formulierung.

DE 41 40 689 beschreibt Inhalationspulver, die aus einem physiologisch unbedenklichen Hilfsstoff mit einer mittleren Teilchengröße von ca. $20\text{ }\mu\text{m}$ und einer zweiten Komponente Hilfsstoff mit kleineren Teilchen mit etwa $10\text{ }\mu\text{m}$ Teilchengröße besteht.

Diese Mischung ist in Kapseln abfüllbar und wird mit Geräten inhaliert, die in DE 33 45 722 beschrieben sind. Auch hier sind die schlechten Fließeigenschaften von Nachteil.

EP 258 356 beschreibt Mikropartikel für Inhalationszwecke, die aus einem Konglomerat aus Hilfsstoffen, beispielsweise Lactose, Xylit und Mannit mit der Größe zwischen $30\text{ }\mu\text{m}$ und $150\text{ }\mu\text{m}$ bestehen. Problematisch ist bei diesem Verfahren der relativ komplexe Herstellungsgang, um die Hilfsstoffkonglomerate mit einer bestimmten Partikelgröße herzustellen.

Es besteht also die Aufgabe, zum Zwecke der Inhalation ein Pulver zu entwickeln, das einfach herzustellen ist, keine aufwendigen Inprozeß-Kontrollen des Feuchtigkeitsgehalts der Wirkstoffe und/oder Hilfsstoffe erfordert und einen hohen Grad an Redispersierung aufweist. Weiter soll die Formulierung befriedigende Fließeigenschaften aufweisen und im Inhalator leicht in lungengängige Partikel zerlegbar sein. Bei gleichen Bedingungen sollten mindestens 40% redispersiert werden.

Es wurde nun überraschend gefunden, daß durch geeignetes Mischen des Wirkstoffes oder des Wirkstoffgemisches mit einem pharmazeutisch verwendbaren Träger, der eine mittlere Teilchengröße von $200\text{ }\mu\text{m}$ bis $1000\text{ }\mu\text{m}$, vorzugsweise zwischen $300\text{ }\mu\text{m}$ und $600\text{ }\mu\text{m}$ aufweist, die Wirkstoffpartikel mit einer Teilchengröße von $0,01\text{ }\mu\text{m}$ bis $10\text{ }\mu\text{m}$ auf den Trägerteilchen haften und dadurch fast runde, mit Wirkstoff überzogene Trägerteilchen entstehen. Bei der erfindungsgemäßen Formulierung kann auf eine Konditionierung, beispielsweise auf zusätzliche Reinigungsprozesse, des eingesetzten Trägermaterials verzichtet werden.

Die Teilchen des Trägers sind kommerziell erhältlich oder können durch Fraktionierung (Sieb) in einer bestimmten Korngröße beziehungsweise Korngrößenbereich erhalten werden.

Die Bestimmung der Teilchengröße der Trägerteilchen erfolgte durch Ausmessen von rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen und/oder durch Siebanalyse. Die Bestimmung der Teilchengröße der Wirkstoffpartikel erfolgte durch Ausmessen von rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen und/oder durch Laserbeugungsspektrometrie.

Diese Pulverformulierung ist einfach und wirtschaftlich herstellbar und besitzt sowohl im Vergleich zu dem unbehandelten Wirkstoffpulver als auch zu den Weichpellets erheblich bessere Fließeigenschaften. Dies zeigen die Ergebnisse in Tabelle 1. Eine geringere Schütthöhe bedeutet bessere Fließeigenschaften der Formulierung.

Je ähnlicher Schütt- und Stampfvolumen sind, desto besser sind die Fließeigenschaften. Aber auch die Entleerung und anschließende Redispergierung ist im Vergleich zu den bisher bekannten Formulierungen (Mischungen, Weichpellets nach GB 1 569 612 oder GB 1 520 247 oder unbehandeltes Wirkstoffpulver) besser, d. h. die Rückstände im Inhalator sind geringer und die Ausbeute an lungengängigen Teilchen höher.

Die Formulierung kann verschiedene Wirkstoffe enthalten beispielsweise Analgetika, Antiallergika, Antibiotika, Anticholinergika, Antihistaminika, antiinflammatorisch wirkende Substanzen, Antipyretika, Kortikoide, Steroide, Antitussiva, Bronchodilatoren, Diuretika, Enzyme, Herz-Kreislauf wirksame Substanzen, Hormone, Proteine und Peptide. Beispiele für Analgetika sind Codein, Diamorphin, Dihydromorphin, Ergotamin, Fentanyl und Morphin; Beispiele für Antiallergika sind Cromoglicinsäure und Nedocromil; Beispiele für Antibiotika sind Cephalosporine, Fusafungin, Neomycin, Penicilline, Pentamidin, Streptomycin, Sulfonamide und Tetracycline; Beispiele für Anticholinergika sind Atropin, Atropinmethonitrat, Ipratropiumbromid, Oxitropiumbromid und Tropiciumchlorid; Beispiele für Antihistaminika sind Azelastin, Flezelastin und Methapyrilen; Beispiele für antiinflammatorisch wirkende Substanzen sind Beclomethason, Budesonid, Dexamethason, Flunisolid, Fluticason, Tipredane und Triamcinolon; Beispiele für Antitussiva sind Narcotin und Noscapin; Beispiele für Bronchodilatoren sind Bambuterol, Bitolterol, Carbuterol, Clenbuterol, Ephedrin, Epinephrin Formoterol, Fenoterol, Hexoprenalin, Ibuterol, Isoprenalin, Isoproterenol, Metaproterenol, Orciprenalin, Phenylephrin, Phenylpropanolamin, Pirbuterol, Procaterol, Reproterol, Rimiterol, Salbutamol, Salmeterol, Sulfonoterol, Terbutalin und Tolerbuterol; Beispiele für Diuretika sind Amilorid und Furosemid; ein Beispiel für Enzyme ist Trypsin; Beispiele für Herz-Kreislauf wirksame Substanzen sind Diltiazem und Nitroglycerin; Beispiele für Hormone sind Cortison, Hydrocortison und Prednisolon; Beispiele für Proteine und Peptide sind Cyclosporine, Cetrorelix, Glucagon und Insulin. Weitere Wirkstoffe, die eingesetzt werden können, sind Adrenochrom, Colchicin, Heparin, Scopolamin. Die beispielhaft angeführten Wirkstoffe können als freie Basen oder Säuren oder als pharmazeutisch verträgliche Salze eingesetzt werden. Als Gegenionen können beispielsweise physiologisch verträgliche Erdalkali- oder Alkalimetalle oder Amine sowie beispielsweise Acetat, Benzolsulfonat, Benzoat, Hydrogencarbonat, Hydrogentartrat, Bromid, Chlorid, Iodid, Carbonat, Citrat, Fumarat, Malat, Maleat, Gluconat, Lactat, Pamoat und Sulphat eingesetzt werden. Es können auch Ester eingesetzt werden, beispielsweise Acetat, Acetonid, Propionat, Dipropionat, Valerat.

Die erfindungsgemäße Formulierung kann auch aus einem Gemisch mehrerer fein gemahlener Wirkstoffe bestehen, beispielsweise aus Natriumcromoglicat und Reproterolhydrochlorid. Wie bereits beschrieben, sollten 100% der Wirkstoffteilchen kleiner als 10 µm sein, vorzugsweise im Bereich von 1 µm bis 5 µm liegen.

Der eingesetzte Trägerstoff ist ein nicht toxisches Material, das eine mittlere Teilchengröße von 200 µm bis 1000 µm, vorzugsweise zwischen 300 µm und 600 µm aufweist. Erfindungsgemäße Träger können anorganische Salze wie Natriumchlorid und Calciumkarbonat, organische Salze wie beispielsweise Natriumlactat und organische Verbindungen wie beispielsweise Harnstoff, Monosaccharide wie beispielsweise Glucose und deren Derivate wie Sorbitol, Polyalkohole, Sorbit, Mannit, Xylit, Disaccharide wie beispielsweise Lactose, Maltose und deren Derivate sowie Polysaccharide wie beispielsweise Stärke und deren Derivate, Oligosaccharide wie beispielsweise Cyclodextrine, sowie Dextrine eingesetzt werden. Es können auch Mischungen der Hilfsstoffe eingesetzt werden.

Das Verhältnis von Wirkstoff zum Trägermaterial hängt von den eingesetzten Stoffen ab. Es hat sich anhand der Beispiele gezeigt, daß die Verwendung von 10 bis 80 Gewichtsprozent des Wirkstoffes auf 20 bis 90 Gewichtsprozent des Trägers, vorzugsweise 30 bis 70 Gewichtsprozent des Wirkstoffes auf 30 bis 70 Gewichtsprozent des Trägerstoffes befriedigende Ergebnisse liefert.

Zusätzlich zum Wirkstoff und Träger können die Formulierungen auch andere Bestandteile, wie Geschmacks- korrigenzien, zum Beispiel Saccharin oder Pfefferminzaroma, enthalten. Die Komponenten können zum Beispiel 10–20 Gewichts% bezogen auf den Wirkstoff beziehungsweise auf das Wirkstoffgemisch betragen.

Die Herstellung der Formulierung erfolgt durch Mischen der Bestandteile in einem geeignetem Mischer, beispielsweise Taumelmischer, Rotationsmischer, Schnellmischer oder fluidisierende Mischer. Als Taumelmischer kommt beispielsweise der Turbula-Mischer, W.A. Bachofen AG, Basel, CH; als Schnellmischer der Diosna-Mischer, Dierks und Söhne, Osnabrück, BRD, in Frage.

Dabei werden die Bestandteile dem Mischer zugeführt und so lange gemischt, bis die Trägerkristalle mit dem feinen Wirkstoff oder Wirkstoffgemisch überzogen sind, wobei der Feinanteil allmählich verschwindet und runde, überzogene Teilchen entstehen.

Aber auch andere Verfahren wie Wirbelschicht- oder Vibrations-Verfahren können zur Herstellung der erfindungsgemäßen Pulverformulierungen herangezogen werden. Bei diesen Verfahren werden die Trägerstoffteilchen in einem Behälter in rotierender Bewegung versetzt. Dadurch können sich die Wirkstoffteilchen darauf ablagnen und so die erfindungsgemäße Formulierung bilden.

Um die Vorteile der erfindungsgemäßen Formulierung im Vergleich zu der Mischung der beiden Wirkstoffe und den Weichpellets gemäß den Schriften GB 1,569,612 und GB 1,520,247 zu demonstrieren, wurden diese Formulierungen hergestellt und einige physikalische Meßgrößen bestimmt.

Die Herstellung der Mischung der beiden Wirkstoffe erfolgte mit Hilfe eines Taumelmischers (Turbula-Mischer; W.A. Bachofen AG Basel). Die Weichpellets wurden hergestellt, indem die feinen Wirkstoffe in das Bodengefäß eines Siebturmes zur Teilchengrößenanalyse (Retsch, BRD) gebracht wurden, und das Gefäß so lange Vibrationen ausgesetzt wurde, bis runde Wirkstoffagglomerate entstanden.

Folgende Tabellen zeigen einige vergleichende Meßergebnisse.

Versuch 1

Wirkstoffmischung: Zwei Gewichtsteile Dinatrium Cromoglicat und ein Gewichtsteil Reproterolhydrochlorid

	Kernagglomerate	Mischung	Weichpellets
Schüttvolumen (ml/g)	2,2	7,2	3,8
Stampfvolumen (20x) (ml/g)	2	5	3
Schütthöhe (mm)	24	35	29
Redispergierung (%) bei 60 l/min/Volumen- strom	50	40	35
Redispergierung (%) bei 30 l/min/Volumen- strom	30	10	15

Die Weichpellets wurden gemäß den Vorschriften GB 1,569,612 und GB 1,520,247 erhalten.

Versuch 2

Wirkstoffmischung: Drei Gewichtsteile Dinatrium Cromoglicat und zwei Gewichtsteile Reproterolhydrochlorid

	Kernagglomerate	Mischung	Weichpellets
Schüttvolumen (ml/g)	2	7,2	3,8
Stampfvolumen (20x) (ml/g)	1,9	5	3
Schütthöhe (mm)	23	35	29
Fließwinkel (°)	48	59	54

Schütt- und Stampfvolumen wurden nach bekannten Verfahren ermittelt.

100 g Formulierung werden in einen Meßzylinder vorsichtig eingeschüttet. Das abgelesene Volumen stellt das Schüttvolumen dar. Der gefüllte Meßzylinder wird an ein Stampfvolumeter angebracht. Es werden 20 Stampfungen durchgeführt. Das abgelesene Volumen stellt das Stampfvolumen dar (siehe auch Voigt R., Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie, Verlag Chemie, 5. Auflage, Seite 148).

Die Schütthöhe wurde mit Hilfe eines Zylinders mit Durchmesser 42 mm bestimmt, wobei so viel Pulver

langsam aufgeschüttet wurde bis ein maximal hohes Haufwerk entstand, dessen Höhe gemessen wurde. Die Redispersierung wurde mit Hilfe eines Inhalators und eines Kaskadenimpaktors bestimmt, indem die Anteile in Prozent bezogen auf die Einwaage bestimmt wurden, die sich auf die zweite bis vierte Kaskade abgelagert hatten. Dieser Versuch wurde mit zwei verschiedenen Volumenströmen durchgeführt.

Beispiel 1

266,8 g mikronisiertes Dinatrium Cromoglicat und 133,2 g mikronisiertes Reproterolhydrochlorid werden durch ein Sieb der Maschenweite 0,125 mm gesiebt und anschließend in einen Diosna Mischer PWC Dierks und Söhne, Osnabrück BRD) gegeben. Dazu werden 600,0 g handelsübliche Lactose mit einer Korngrößenverteilung 100% < 800 µm, 12%—35% < 400 µm und max 7% < 200 µm gegeben. Anschließend wird 30 min gemischt. Die so entstandenen Kernagglomerate sind gut fließfähig und können in einen Inhalator abgefüllt werden. Die Eigenschaften dieser Kernagglomerate können dem Versuch 1 (Seite 8) entnommen werden.

Beispiel 2

3000 g mikronisiertes Dinatrium Cromoglicat und 200,0 g mikronisiertes Reproterolhydrochlorid werden durch ein Sieb der Maschenweite 0,125 mm gesiebt und anschließend in einen Taumelmischer (Turbula-Mischer; W.A. Bachofen AG Basel) gegeben. Dazu werden 500,0 g handelsübliche Lactose mit einer Korngrößenverteilung 100% < 800 µm, 12%—35% < 400 µm und max 7% < 200 µm gegeben. Anschließend wird 30 min gemischt. Die so entstandenen Kernagglomerate sind gut fließfähig und können in einen Inhalator abgefüllt werden. Die Eigenschaften dieser Kernagglomerate können dem Versuch 2 (Seite 9) entnommen werden.

Beispiel 3

266,8 g mikronisiertes Dinatrium Cromoglicat und 133,2 g mikronisiertes Reproterolhydrochlorid werden mit Hilfe eines 0,125 mm Siebes gesiebt und anschließend in einen Fluidisierenden Mischer (Fukae Powtec Corporation, Japan) gegeben. Dazu werden 600,0 g handelsübliches Natriumchlorid mit einer mittleren Korngröße von 300 µm gegeben. Anschließend wird 10 min gemischt. Die so entstandenen Kernagglomerate sind gut fließfähig und können in einen Inhalator abgefüllt werden.

Beispiel 4

30 g mikronisiertes Budesonid werden mit Hilfe eines 0,125-mm-Siebes gesiebt und anschließend in einen Taumelmischer (Tubula-Mischer; W.A. Bachofen AG, Basel) gegeben. Dazu werden 270 g handelsübliche Lactose mit einer Korngrößenverteilung 100% K 800 µm, 12%-35% L 400 µm und maximal 7% L 200 µm gegeben. Anschließend wird 45 min gemischt. Die so entstandenen Kernagglomerate sind gut fließfähig und können in einen Inhalator, eine Patrone oder Blister abgefüllt werden.

Beispiel 5

100 g mikronisiertes Salbutanol werden mit Hilfe eines 0,125-mm-Siebes gesiebt und anschließend in einen Taumelmischer (Tubula-Mischer; W.A. Bachofen AG, Basel) gegeben. Dazu werden 300 g handelsübliche Lactose mit einer Korngrößenverteilung 100% K 800 µm, 12%—35% L 400 µm und maximal 7% L 200 µm gegeben. Anschließend wird 45 min gemischt. Die so entstandenen Kernagglomerate sind gut fließfähig und können in einen Inhalator, eine Patrone oder Blister abgefüllt werden.

Patentansprüche

1. Mischung, **dadurch gekennzeichnet**, daß ein Wirkstoff oder ein Wirkstoffgemisch mit einer mittleren Teilchengröße von 0,1 µm bis 10 µm, mit einem physiologisch akzeptablen Träger oder Trägergemisch mit mittlerer Teilchengröße zwischen 200 µm bis 1000 µm vermischt wird.
2. Mischung, **dadurch gekennzeichnet**, daß ein Wirkstoff oder Wirkstoffgemisch mit einer mittleren Teilchengröße von 1 µm bis 5 µm mit einem physiologisch akzeptablen Träger oder Trägergemisch mit einer mittleren Teilchengröße von 300 µm bis 600 µm vermischt wird.
3. Verfahren zur Herstellung einer Formulierung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Inhalation, **dadurch gekennzeichnet**, daß ein Wirkstoff oder ein Wirkstoffgemisch mit einer mittleren Teilchengröße von 0,1 µm bis 10 µm, mit einem physiologisch akzeptablen Träger oder Trägergemisch mit mittlerer Teilchengröße zwischen 200 µm bis 1000 µm vermischt wird.
4. Verfahren zur Herstellung einer Formulierung zur Herstellung von Arzneimitteln gemäß Anspruch 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß ein Wirkstoff oder Wirkstoffgemisch mit einer mittleren Teilchengröße von 1 µm bis 5 µm mit einem physiologisch akzeptablen Träger oder Trägergemisch mit einer mittleren Teilchengröße von 300 µm bis 600 µm vermischt wird.
5. Verfahren zur Herstellung einer Formulierung zur Herstellung von Arzneimitteln gemäß Anspruch 3 oder 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Trägerteilchen von den Wirkstoffteilchen umhüllt sind.
6. Verwendung der Formulierung zur Herstellung von Arzneimitteln gemäß einem der Ansprüche 1—2, **dadurch gekennzeichnet**, daß diese sich aus 10 bis 80 Gewichtsprozent des Wirkstoffes oder des Wirkstoffgemisches und 20 bis 90 Gewichtsprozent des Trägers, vorzugsweise aus 30 bis 70 Gewichtsprozent des

Wirkstoffes und 30 bis 70 Gewichtsprozent des Trägerstoffes zusammensetzt.

7. Verwendung der Formulierung zur Herstellung von Arzneimitteln gemäß einem der Ansprüche 1–2, dadurch gekennzeichnet, daß neben Wirkstoff oder dem Wirkstoffgemisch und Trägerstoff oder Trägergemisch auch weitere physiologisch akzeptable Hilfsstoffe enthalten sind.

8. Verwendung der Formulierung zur Herstellung von Arzneimitteln gemäß einem der Ansprüche 1–2, dadurch gekennzeichnet, daß der Trägerstoff mindestens eine Substanz aus der Gruppe der Saccharide enthält.

9. Verwendung der Formulierung zur Herstellung von Arzneimitteln gemäß einem der Ansprüche 1–2, dadurch gekennzeichnet, daß der Trägerstoff Lactose enthält.

10. Arzneimittelformulierung gemäß einem der Ansprüche 1–2 oder 8–9, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoffmischung eine Mischung aus Reproterol und dem Dinatriumsalz der Cromoglicinsäure verwendet wird.

11. Arzneimittelformulierung gemäß einem der Ansprüche 1–2 oder 8–9, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff Budesonid verwendet wird.

12. Arzneimittelformulierung gemäß einem der Ansprüche 1–2 oder 8–9, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff Salbutamol verwendet wird.

13. Arzneimittelformulierung gemäß einem der Ansprüche 1–2 oder 8–9, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff Cetrorelix verwendet wird.